

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> : <b>A61N 1/30</b>		A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 94/22526</b> (43) Date de publication internationale: 13 octobre 1994 (13.10.94)
(21) Numéro de la demande internationale:	PCT/FR94/00330	(81) Etats désignés: AU, CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Date de dépôt international:	24 mars 1994 (24.03.94)		
(30) Données relatives à la priorité:	93/03688 30 mars 1993 (30.03.93) FR	Publiée	<i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):	CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris Cédex 16 (FR).		
(72) Inventeurs; et			
(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):	MIR, Lluis, M. [FR/FR]; 22, allée des Vaubépins, F-91370 Verrières-le-Buisson (FR). ORLOWSKI, Stéphane [FR/FR]; 9, rue de Fontenay, F-92340 Bourg-la-Reine (FR). SIROS, Michel [FR/FR]; 14, avenue de Guyenne, F-92160 Antony (FR).		
(74) Mandataire:	MICHELET, Alain; Cabinet Harlé & Phélip, 21, rue de la Rochefoucauld, F-75009 Paris (FR).		

(54) Title: DEVICE FOR THE APPLICATION OF ELECTRICAL PULSES IN THE TREATMENT OF BIOLOGICAL ISSUES

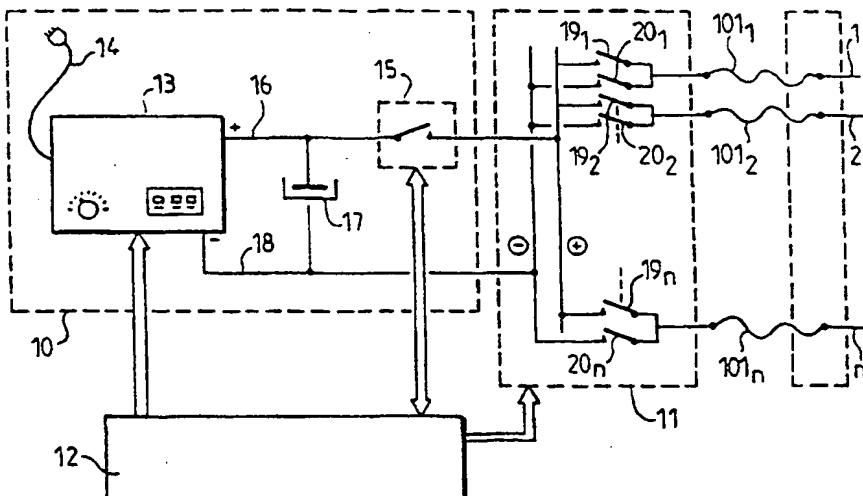
(54) Titre: APPLICATEUR D'IMPULSIONS ELECTRIQUES POUR TRAITEMENT DE TISSUS BIOLOGIQUES

## (57) Abstract

Device for the application of electrical pulses in the treatment of biological tissues, whereby an electrical field is applied to tissue cells to alter the properties of their membrane. The device comprises electrodes and a pulse generator (10). The electrodes include at least three needles (1,2...n) which are to be inserted into the tissues to be treated and define a treatment volume, said needles (1,2...n) forming pairs, and a needle switch (11) successively directing the pulses from the pulse generator (10) onto the different needle pairs.

## (57) Abrégé

L'invention concerne un applicateur d'impulsions électriques pour le traitement de tissus biologiques permettant l'application d'un champ électrique aux cellules des tissus biologiques de manière à modifier les propriétés de leur membrane, comprenant des électrodes et un générateur d'impulsions (10). Les électrodes comportent au moins trois aiguilles (1,2...n) destinées à être introduites dans les tissus à traiter et à définir un volume de traitement, lesdites aiguilles (1,2...n) formant deux à deux des couples d'aiguilles, et un commutateur (11) d'aiguilles adressant les impulsions produites par le générateur d'impulsions (10), successivement sur les différents couples d'aiguilles.



**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizstan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettone	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

APPLICATEUR D'IMPULSIONS ÉLECTRIQUES  
POUR TRAITEMENT DE TISSUS BIOLOGIQUES

5 La présente invention concerne un dispositif permettant l'application d'impulsions électriques pour le traitement de tissus biologiques. Elle est plus particulièrement destinée à la mise en œuvre de l'électrochimiothérapie.

10 L'électrochimiothérapie est une nouvelle méthode thérapeutique qui a plus particulièrement été développée pour le traitement des cancers.

En effet, on a constaté qu'un certain nombre de substances actives traversent difficilement la membrane 15 des cellules auxquelles elles sont destinées.

Pour surmonter cette difficulté, il est souvent nécessaire d'augmenter les doses de substances apportées, ce qui est souvent difficile et présente presque toujours des effets secondaires néfastes.

20 Depuis peu, on a montré que l'application d'impulsions électriques à des cellules permet d'augmenter la perméabilité de leur membrane plasmique.

L'électrochimiothérapie exploite cette possibilité en combinant l'apport d'une substance active avec 25 l'application d'impulsions électriques brèves et intenses. La pénétration de la substance active dans les cellules soumises au champ électrique est alors facilitée. On a, par exemple, utilisé l'électrochimiothérapie pour le traitement de tumeurs par 30 la bléomycine. Les effets antitumoraux de la bléomycine combinée aux impulsions électriques peuvent être potentialisés par des injections d'immunostimulants comme les interleukines, par exemple l'interleukine-2, ou par des injections de compositions médicamenteuses comme des 35 cellules syngéniques, allogéniques ou xénogéniques

FEUILLE DE REMPLACEMENT (RÈGLE 26)

sécrétrices d'interleukines, par exemple l'interleukine-2. L'injection de ces substances ou compositions est surtout efficace, si elle est faite localement au niveau de la tumeur, préalablement traitée par 5 l'électrochimiothérapie.

Jusqu'à présent, les champs électriques nécessaires à la mise en oeuvre de l'électrochimiothérapie étaient obtenus par l'application d'impulsions entre deux électrodes externes placés, dans toute la mesure du 10 possible, de part et d'autre de la tumeur à traiter.

Le contact électrique de ces électrodes avec la peau est assuré par un gel conducteur.

Une telle technique est décrite par exemple dans le Compte-Rendu de l'Académie des Sciences de Paris t.313, 15 série III, pages 613-618, 1991 : "L'électrochimiothérapie, un nouveau traitement anti-tumoral : premier essai clinique" Lluis M. MIR et al.

Les électrodes utilisées jusqu'à présent pour l'application des impulsions électriques ne permettent 20 pas d'assurer une répartition homogène des champs électriques produits sur l'ensemble du volume à traiter et nécessitent, pour la partie chimothérapeutique, l'injection du produit médicamenteux antitumoral dans tout le corps du patient.

25 Le but de la présente invention est un applicateur permettant d'améliorer la répartition et le contrôle des champs électriques produits pour l'électrochimiothérapie.

C'est un autre objet de l'invention de proposer un applicateur d'impulsions électriques qui puisse être 30 utilisé en évitant ou en limitant les effets secondaires produits.

C'est encore un but de l'invention de proposer un applicateur d'impulsions électriques pour électrochimiothérapie qui puisse être utilisé à plusieurs reprises 35 sans causer de lésions gênantes aux tissus sains proches

de la tumeur, par exemple la peau.

C'est aussi un but de l'invention de proposer un dispositif de faibles dimensions, stérilisable, autoclavable et pouvant supporter des courants intenses.

5 A cet effet, l'invention concerne un applicateur d'impulsions électriques pour le traitement de tissus biologiques permettant l'application d'un champ électrique aux cellules des tissus biologiques, de manière à modifier les propriétés de leur membrane. Cet 10 applicateur comprend des électrodes et un générateur d'impulsions.

Selon l'invention, les électrodes comportent au moins trois aiguilles destinées à être introduites dans les tissus à traiter et à définir un volume de 15 traitement, lesdites aiguilles formant deux à deux des couples d'aiguilles, et un commutateur d'aiguilles adressant les impulsions produites par le générateur d'impulsions, successivement sur les différents couples d'aiguilles.

20 Dans différents modes de réalisation préférés, l'applicateur d'impulsions électriques pour le traitement de tissus biologiques de l'invention comporte les caractéristiques suivantes, selon toutes leurs combinaisons techniquement possibles :

- 25 - les aiguilles des électrodes sont fixées, de manière interchangeable, sur un applicateur d'aiguilles ;
- les aiguilles comportent chacune une embase et une tige terminée par une pointe, l'embase assurant la fixation de l'aiguille sur le porte-aiguilles, la pointe 30 assurant la pénétration de l'aiguille dans les tissus, une ou plusieurs parties de la tige étant entourées d'une gaine isolante ;
- une partie des gaines isolantes des aiguilles est destinée à rester implantée dans les tissus ;
- 35 - les électrodes comportent une aiguille centrale et

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

six aiguilles périphériques, régulièrement réparties sur un cercle centré sur l'aiguille centrale ;

5 - la tension des impulsions appliquées est proportionnelle à la distance séparant les deux aiguilles entre lesquelles elle est appliquée ;

- chaque aiguille est séparée de ses voisines d'une distance comprise entre 4 et 10 mm, et de préférence égale à 6,5 mm ;

10 - chaque impulsion électrique est une impulsion rectangulaire, d'amplitude comprise entre 100 et 1500 V et de largeur temporelle comprise entre 10 et 200  $\mu$ s ;

- les aiguilles des électrodes sont creuses et permettent l'injection de la substance injectée, localement dans le volume de traitement ;

15 - le porte-aiguilles porte une seringue formée d'un corps et d'un piston associée à chaque aiguille ;

- le commutateur comprend deux relais associés à chaque aiguille permettant de la connecter éventuellement, soit à la borne positive, soit à la borne 20 négative du générateur d'impulsions ;

- l'applicateur comporte un pilote permettant, après une injection de substance, la réalisation d'une séquence d'impulsions électriques quelconque déterminée par l'opérateur.

25 Un mode de réalisation de l'invention sera décrit plus en détail en référence aux dessins dans lesquels :

- la Figure 1 est une représentation schématique du circuit électrique général de l'invention ;

30 - la Figure 2 représente une vue en coupe d'une aiguille ;

- la Figure 3 représente une vue partielle en coupe d'un porte-aiguilles ;

- la Figure 4 représente une vue en coupe de la fixation d'une aiguille sur le porte-aiguilles ;

35 - la Figure 5 est une vue du dessus de la plaquette

supérieure du porte-aiguilles ;

- la Figure 6 est une vue du dessus du fond du porte-aiguilles ;

5 - la Figure 7 est une vue du dessus de la rondelle isolante du porte-aiguilles ;

- la Figure 8 est une vue en coupe du porte-aiguilles faisant apparaître la liaison électrique de l'aiguille avec le générateur d'impulsions ;

10 - la Figure 9 est une vue en coupe partielle d'une seringue à corps conducteur en état d'injection ;

- la Figure 10 est une vue en coupe partielle d'une seringue à corps conducteur en état d'application du champ électrique.

15 Toutes les aiguilles ayant la même structure et étant associées aux mêmes éléments, on comprend que sur les Figures, une seule référence numérique a été utilisée pour désigner chacun de ces éléments quelle que soit l'aiguille auquel il est destiné. Cette référence a éventuellement été précisée avec un indice correspondant 20 à la référence de l'aiguille.

25 L'applicateur d'impulsions électriques pour électro-chimiothérapie de tissus biologiques est destiné à permettre l'application d'un champ électrique variable à des cellules situées entre une paire d'aiguilles 1, 2...

n.

30 A cet effet, il comporte un générateur d'impulsions 10, un commutateur 11 et un pilote 12. Le générateur d'impulsions 10 comporte une alimentation haute tension reliée au secteur par le cordon 14, et au commutateur 13 par l'intermédiaire d'un interrupteur 15 placé sur sa sortie positive 16, et d'un condensateur 17 placé en parallèle entre sa sortie positive 16 et sa sortie négative 18.

35 Chaque électrode 1, 2... n est susceptible d'être reliée soit au pôle positif 16 de l'alimentation haute

tension 13, soit à son pôle négatif 18 par l'intermédiaire de deux relais 19<sub>1</sub>, 20<sub>1</sub>, 19<sub>2</sub>, 20<sub>2</sub>, ..., 19<sub>n</sub>, 20<sub>n</sub> appartenant au commutateur 11.

Le pilote 12 commande en fonction des instructions 5 qui lui sont fournies par un opérateur ou par l'intermédiaire d'un programme, l'alimentation haute tension 13, l'interrupteur 15 et le commutateur 11.

Ainsi, l'applicateur d'impulsions électriques permet 10 d'appliquer entre les aiguilles 1, 2... n, prises deux à deux selon toutes leurs combinaisons possibles, des cycles d'impulsions préalablement déterminés.

Ces cycles peuvent être déterminés par tous moyens, en particulier expérimentaux, de manière à fournir les meilleures résultats possibles.

15 Les relais 19<sub>1</sub>, 20<sub>1</sub>, ..., 19<sub>n</sub>, 20<sub>n</sub> sont de préférence chacun formés par un relais à verge ou ampoule REED, dont l'excitation est produite soit par le déplacement mécanique d'un petit aimant dont la position est asservie, soit par une commande classique au moyen d'une 20 bobine. Ce déplacement est produit par un système classique d'asservissement de position réalisé par une bobine.

Cette disposition permet d'obtenir un encombrement minimum du commutateur 11.

25 A titre d'exemple, la fermeture du relais 19<sub>1</sub> et du relais 20<sub>n</sub> permet, lorsque l'interrupteur 15 est fermé, d'adresser une impulsion entre les électrodes 1 et n, l'électrode 1 étant l'électrode positive et l'électrode n, l'électrode négative.

30 Le contact électrique étant établi par les électrodes, sur toute leur longueur non isolée, avec les tissus, le champ ainsi produit s'étend en profondeur dans ces tissus. Il est donc possible de soumettre à des champs électriques des cellules qui n'auraient pas été 35 accessibles, ou pas aisément accessibles avec des

FEUILLE DE REMPLACEMENT (RÈGLE 26)

électrodes simplement posées à la surface des tissus.

Les impulsions appliquées à chaque couple d'aiguilles sont de préférence des impulsions, rectangulaires, d'amplitude comprise entre 100 et 1500 V, 5 et de largeur temporelle comprise entre 10 et 200  $\mu$ s. Ces impulsions sont espacées, pour chaque couple d'aiguilles, d'une durée réglable comprise entre 0,2 et 2 s, et de préférence de 1 s.

Pour chaque couple d'aiguilles, on pourra par 10 exemple appliquer huit impulsions successives de même polarité, ou encore quatre impulsions d'une première polarité suivies ultérieurement dans le cycle de quatre impulsions de polarité inversée. Dans le cas d'électrodes comportant de nombreuses aiguilles, par exemple sept 15 comme dans l'exemple de réalisation que nous décrirons plus loin, les séquences d'impulsions concernant les différents couples d'aiguilles peuvent être imbriquées. Ainsi, compte tenu de la durée de chaque impulsion et de celle qui doit séparer deux impulsions successives 20 appliquées à un même couple d'électrodes, il est possible d'exciter les différents couples d'électrodes les uns après les autres tout en respectant ces séquences.

Les champs électriques ainsi produits peuvent être approximativement uniformément répartis, y compris en 25 profondeur, puisque les aiguilles pénètrent dans les tissus et définissent donc un ensemble de volumes élémentaires de tissus, chacun de ces volumes étant compris entre deux électrodes d'un couple. L'application successive de champs électriques à ces volumes 30 élémentaires permet d'obtenir une bonne uniformité de traitement sur l'ensemble du volume de tissus biologiques traités.

Chaque aiguille 1, 2... n comporte une embase 30, une tête 31, une prise 32 comprenant un méplat et une 35 base 33.

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

La base 33 porte la tige 34 qui se termine par une pointe 35. Une ou plusieurs parties de la tige 34 comportent de préférence un manchon 36 isolant, par exemple en PTFE (polytétrafluorure d'éthylène), qui 5 permet, lorsqu'elle est insérée dans les tissus, d'éviter l'application des impulsions électriques à certaines zones. En particulier, il est souvent préférable d'éviter l'application du champ électrique en surface.

D'autre part, selon un mode de réalisation préféré, 10 la partie de cette gaine isolante 36, au voisinage de l'embase, est amovible et est susceptible de rester un certain temps dans les tissus pour faciliter l'utilisation de l'applicateur d'impulsions à plusieurs reprises pour le traitement du même volume de tissu, sans 15 risquer d'endommager les tissus sains superficiels et, le traitement électrique étant terminé, au moins provisoirement, pour continuer l'injection d'une ou de plusieurs substances, ou compositions médicamenteuses (par exemple des immunomodulateurs, tels que 20 l'interleukine-2 ou des cellules sécrétrices par exemple d'interleukine-2). L'intérêt du cathéter ainsi formé est aussi que sa souplesse permet un port prolongé sans lésions mécaniques des tissus.

Les aiguilles sont avantageusement fixées sur un 25 porte-aiguilles 40. Ce porte-aiguilles ayant, par exemple, une section de forme générale circulaire, comprend une plaquette supérieure 41, une plaquette de fond 42 et une rondelle isolante 43. La plaquette isolante 43 repose sur la plaquette de fond 42 qui est 30 reliée à la plaquette supérieure par des colonnettes 44 formant entretoises. Ces colonnettes 44 sont vissées dans la plaquette de fond 42 et reçoivent des boulons 45 assurant la fixation de la plaquette supérieure 41. Des inserts 46 sont placés dans des ouvertures prévues à cet 35 effet dans la plaquette de fond et la plaquette isolante,

et ils sont destinés à recevoir les têtes 31 des aiguilles. Les têtes 31 peuvent par exemple être filetées, les inserts 46 portant des filetages complémentaires. Un outil externe, non représenté, est 5 susceptible de coopérer avec les méplats de la zone 32 des aiguilles, et peut par exemple être utilisé pour faciliter le montage et le démontage des aiguilles dans les inserts 46.

Une liaison électrique 100 établit la liaison de 10 l'insert 46 par l'intermédiaire d'un fil 101 avec le commutateur 11. Un joint 47 assure avantageusement une bonne liaison entre des aiguilles 1, 2... n et les inserts 46.

Par l'intermédiaire de l'insert 46 sur lequel elle 15 est vissée, chaque aiguille 1, 2... n est donc ainsi reliée au commutateur 11 et donc susceptible d'être reliée au générateur d'impulsions 10.

La plaquette supérieure comporte des passages 44 pour les colonnettes et des passages 48 pour les fils 20 électriques.

La rondelle isolante comporte des passages 44 pour les colonnettes et des passages 49 permettant d'assurer sa fixation sur la plaquette de fond.

Dans le mode de réalisation préféré, des aiguilles 25 1, 2... n sont creuses et permettent d'assurer l'injection locale d'une substance active localement.

A cet effet, les aiguilles 1, 2... n sont creuses et reliées par l'intermédiaire des inserts 46 à des seringues 50 comportant un corps 51 et un piston 52. La 30 plaquette supérieure 41 en appui sur les corps 51 des seringues contribue à les maintenir en position.

Cette plaquette 41 comporte des passages 53 permettant la libre circulation des pistons 52 des seringues 50.

35 Un cylindre extérieur 54 est avantageusement prévu

et fixé d'une part sur la plaquette supérieure 41, et d'autre part sur la plaquette de fond 42. Ce cylindre extérieur entoure le dispositif, assure sa protection et facilite sa manipulation. Ce cylindre extérieur 54 est 5 d'une part en appui sur la plaquette de fond 42 qui comporte un épaulement 60 prévu à cet effet, et d'autre part vissé sur la plaquette supérieure 41 par une vis 61 et coopérant avec un filetage 62 aménagé dans la plaquette supérieure 41.

10 La tige creuse 34 de l'aiguille comporte au moins une ouverture à son extrémité 35. Afin d'améliorer la répartition homogène de la substance injectée dans tout le volume de tissu traité, elle comporte de préférence également des ouvertures 37, 38 réparties à des niveaux 15 intermédiaires sur sa hauteur. Une telle aiguille est qualifiée de fenestrée.

Dans un autre mode de réalisation, les corps de seringues 51 sont conducteurs, par exemple métalliques, ce qui permet de simplifier les liaisons électriques.

20 Les pistons 52 sont actionnés par des tiges 55 amovibles. Elles sont par exemple vissées sur le piston 52 et dévissables.

L'alimentation électrique des aiguilles est alors faite par l'intermédiaire des corps de seringues 51. Leur 25 partie supérieure forme un contact électrique femelle qui coopère avec un porte-prise mâle 56 relié au commutateur 11.

Les tiges 55 sont d'abord fixées sur les pistons 52 pour permettre l'injection. Elles sont ensuite démontées 30 et le porte-prise est connecté sur les corps de seringues 51. L'application des impulsions électriques peut alors être réalisée.

Les Figures 5, 6 et 7 font apparaître la répartition des aiguilles et des seringues lors de l'utilisation 35 simultanée de sept d'entre elles. On dispose alors l'une

d'entre elles 1 au centre et les six autres 2-7 sont également réparties sur un cercle centré sur la première.

On pourra utiliser avantageusement des répartitions dérivées lors de la mise en oeuvre d'un plus grand nombre 5 d'aiguilles, par exemple l'utilisation de dix-neuf aiguilles pourra être réalisée en plaçant les douze aiguilles complémentaires sur une deuxième couronne concentrique du premier cercle, ayant un rayon approximativement double de celui-ci, et encore une 10 répartition de trente-sept aiguilles peut être obtenue en répartissant les dix-huit aiguilles additionnelles par rapport à la configuration précédente, uniformément sur une troisième couronne concentrique du premier cercle et ayant un rayon environ trois fois supérieur au premier 15 cercle, de façon qu'il y ait toujours équidistance dans tous les couples constitués par une aiguille quelconque et toutes celles qui l'entourent.

Lorsque les aiguilles ne sont pas équidistantes, la tension de l'impulsion appliquée sera fonction de 20 l'écartement du couple d'aiguilles auquel elle est destinée. Cette tension est de préférence proportionnelle à l'écartement.

De manière générale, les caractéristiques des impulsions électriques peuvent être déterminées en vue 25 d'un protocole particulier. Elles ne sont pas nécessairement rectangulaires.

L'applicateur d'impulsions électriques peut donc être utilisé de la manière suivante. Les seringues 30 sont tout d'abord remplies de la solution comprenant la substance active à injecter.

L'appareil est alors mis en place par introduction des aiguilles dans les tissus à traiter.

La substance active est injectée.

On attend alors pendant une durée fixée par 35 l'expérience, puis par déclenchement du pilote 12, les

séquences d'impulsion électriques sont activées et produisent les intensités voulues de champ électrique au sein des tissus placés entre les aiguilles ou à leur voisinage. A la fin du traitement électrique, les 5 aiguilles sont retirées et les gaines isolantes peuvent être éventuellement laissées en place pour servir ultérieurement à injecter des substances ou des compositions médicamenteuses.

Par rapport au mode de réalisation décrit plus haut, 10 différentes variations sont envisageables sans sortir du cadre de l'invention. En particulier, la commande du générateur peut être réalisée à distance et, par exemple, à partir d'un déclencheur placé sur l'applicateur.

Par ailleurs, la forme des impulsions électriques 15 pourrait être modifiée et adaptée en fonction de résultats expérimentaux.

Les signes de référence insérés après les caractéristiques techniques mentionnées dans les revendications, ont pour seul but de faciliter la 20 compréhension de ces dernières, et n'en limitent aucunement la portée.

FEUILLE DE REMplacement (REGLE 26)

REVENDICATIONS

1. Applicateur d'impulsions électriques pour le traitement de tissus biologiques permettant l'application d'un champ électrique aux cellules des tissus biologiques 5 de manière à modifier les propriétés de leur membrane, comprenant des électrodes et un générateur d'impulsions (10),

caractérisé en ce que les électrodes comportent au moins trois aiguilles (1, 2... n) destinées à être 10 introduites dans les tissus à traiter et à définir un volume de traitement, lesdites aiguilles (1, 2... n) formant deux à deux des couples d'aiguilles, et un commutateur (11) d'aiguilles adressant les impulsions produites par le générateur d'impulsions (10), 15 successivement sur les différents couples d'aiguilles.

2. Applicateur d'impulsions électriques selon la revendication 1, caractérisé en ce que les aiguilles (1, 2... n) des électrodes sont fixées de manière interchangeable sur un applicateur d'aiguilles (40).

20 3. Applicateur d'impulsions électriques selon la revendication 2, caractérisé en ce que les aiguilles (1, 2... n) comportent chacune une embase (30) et une tige (34) terminée par une pointe, l'embase (30) assurant la fixation de l'aiguille sur le porte-aiguilles (40), la 25 pointe (35) assurant la pénétration de l'aiguille dans les tissus, une ou plusieurs parties de la tige étant entourées d'une gaine isolante (36).

4. Applicateur d'impulsions électriques selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'une partie des 30 gaines isolantes (36) des aiguilles (1, 2... n) est destinée à rester implantée dans les tissus.

5. Applicateur d'impulsions électriques selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que les électrodes comportent une aiguille centrale (1) 35 et six aiguilles périphériques (2-n), régulièrement

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

réparties sur un cercle centré sur l'aiguille centrale (1).

6. Applicateur d'impulsions électriques selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce 5 que la tension des impulsions appliquées est proportionnelle à la distance séparant les deux aiguilles entre lesquelles elle est appliquée.

7. Applicateur d'impulsions électriques selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce 10 que chaque aiguille est séparée de ses voisines d'une distance comprise entre 4 et 10 mm, et de préférence égale à 6,5 mm.

8. Applicateur d'impulsions électriques selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce 15 que chaque impulsion électrique est une impulsion rectangulaire, d'amplitude comprise entre 100 et 1500 V et de largeur temporelle comprise entre 10 et 200  $\mu$ s.

9. Applicateur d'impulsions électriques selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce 20 que les aiguilles (1, 2... n) des électrodes sont creuses et permettent l'injection de la substance active, localement dans le volume de traitement.

10. Applicateur d'impulsions électriques selon la revendication 9, caractérisé en ce que les électrodes 25 sont fenestrées.

11. Applicateur d'impulsions électriques selon la revendication 10, caractérisé en ce que le porte-aiguilles (40) porte une seringue (50) formée d'un corps (51) et d'un piston (52) associée à chaque aiguille.

30 12. Applicateur d'impulsions électriques selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que le commutateur (11) comprend deux relais (19<sub>1</sub>, 20<sub>1</sub>...) associés à chaque aiguille (1) permettant de la connecter éventuellement, soit à la borne positive, soit 35 à la borne négative du générateur d'impulsions (10).

13. Applicateur d'impulsions électriques selon l'une quelconque des revendications 8 à 12, caractérisé en ce qu'il comporte un pilote (12) permettant, après une injection de substance, la réalisation d'une séquence 5 d'impulsions électriques quelconque déterminée par l'opérateur.

1/5

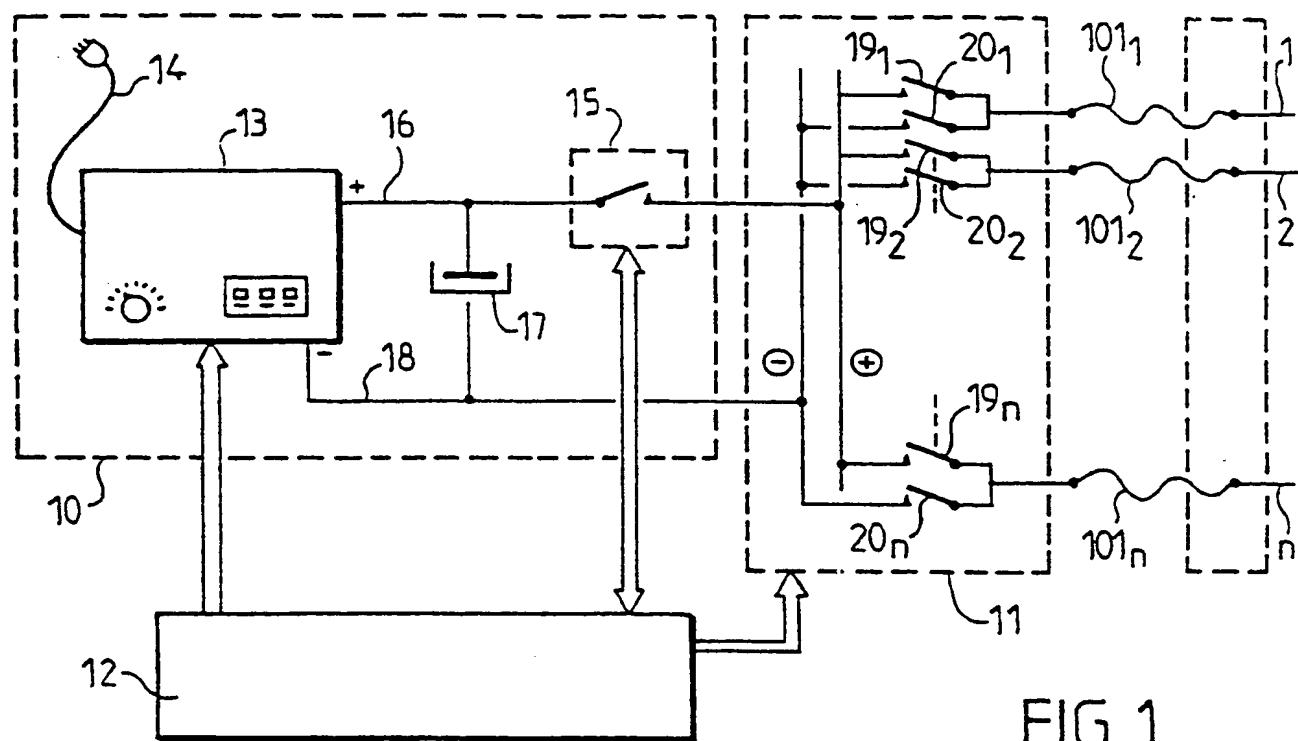


FIG. 1

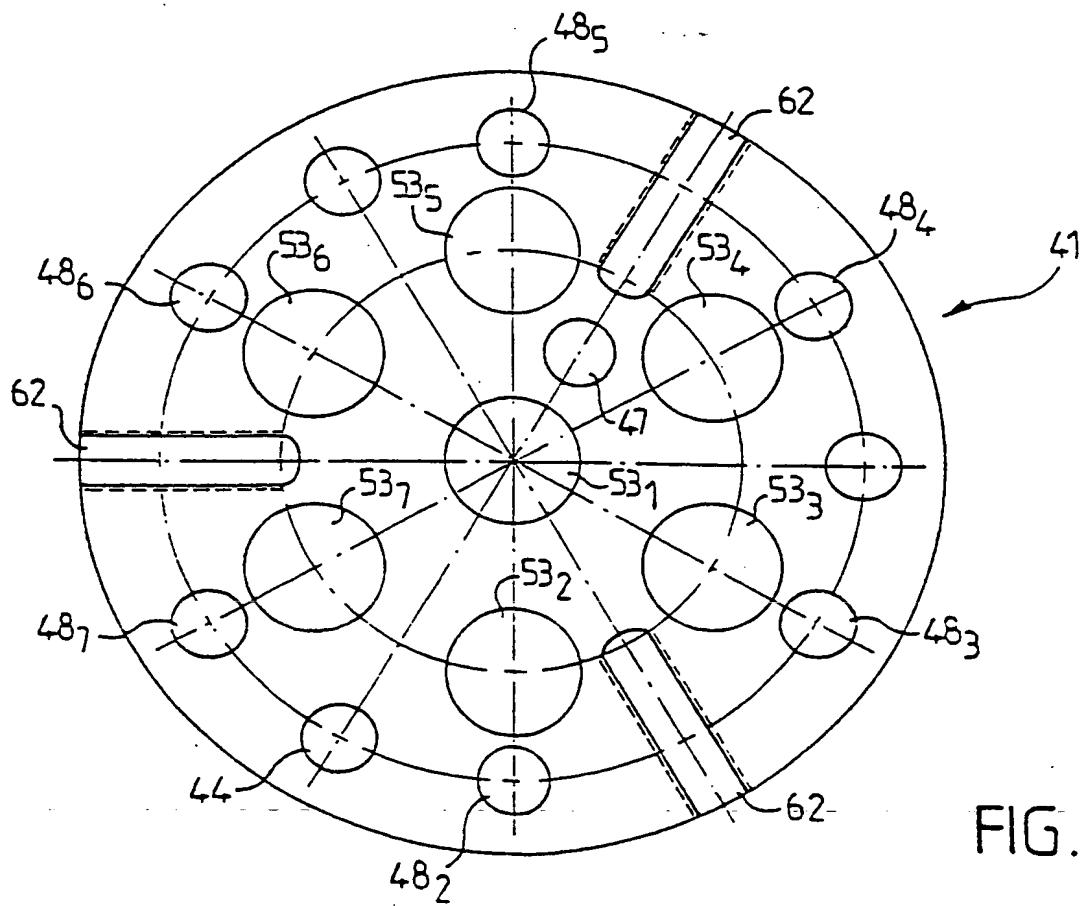


FIG. 5

2/5

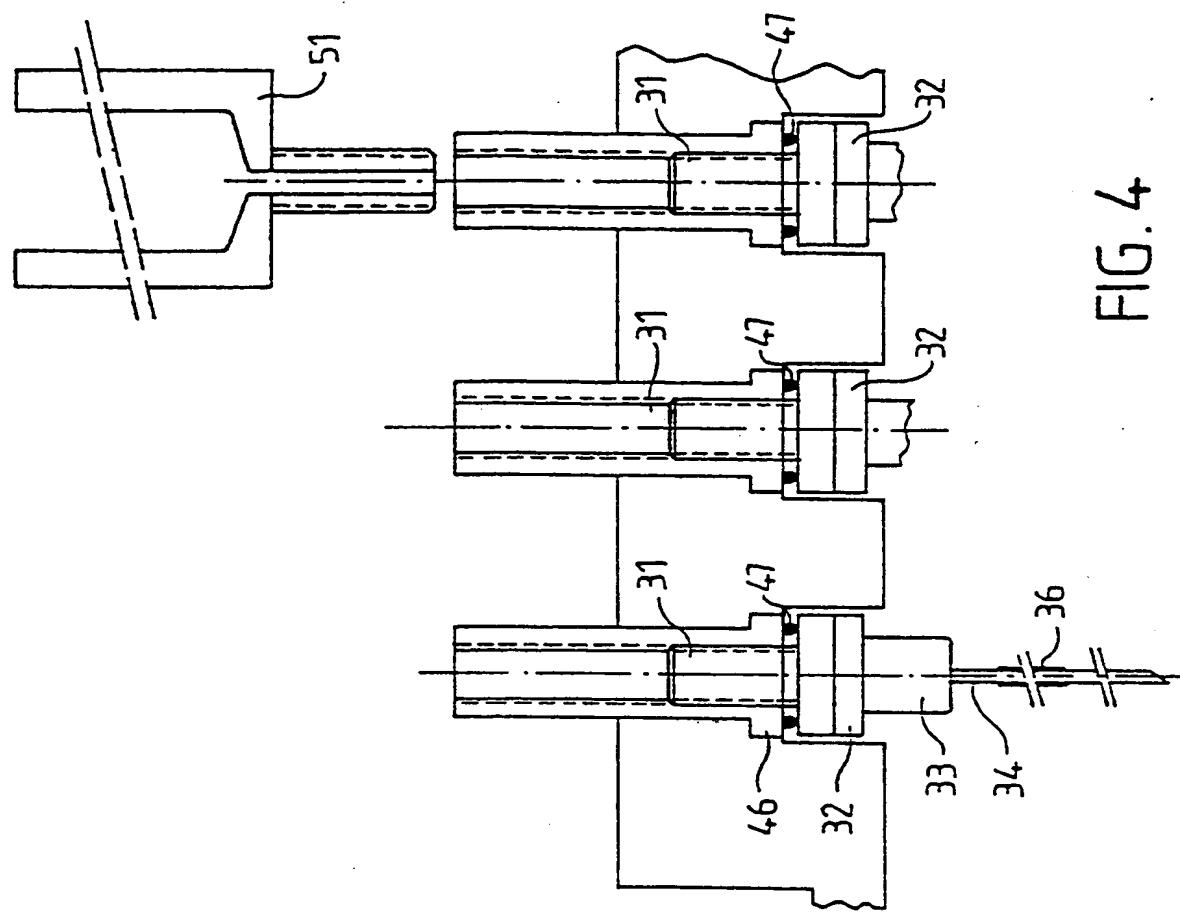


FIG. 4

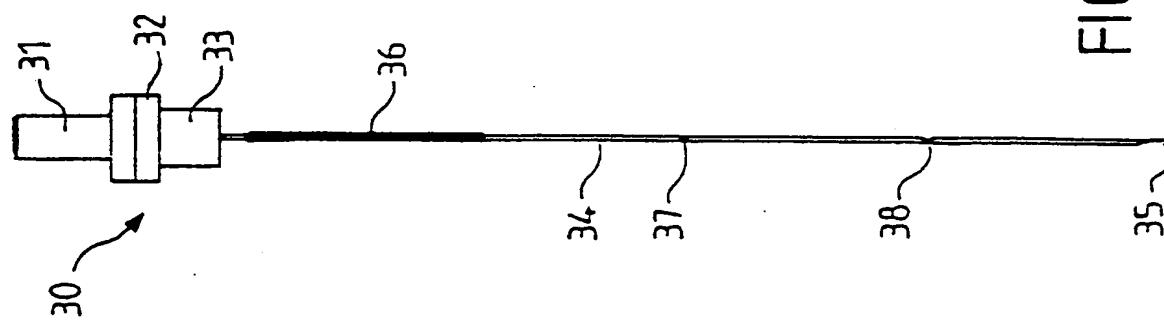


FIG. 2

3/5

FIG. 8

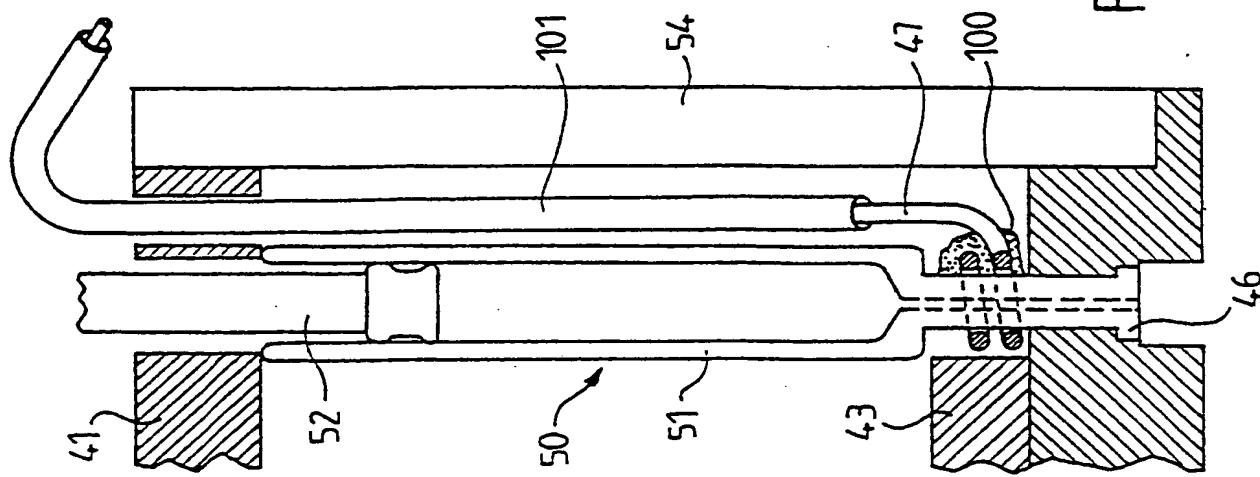
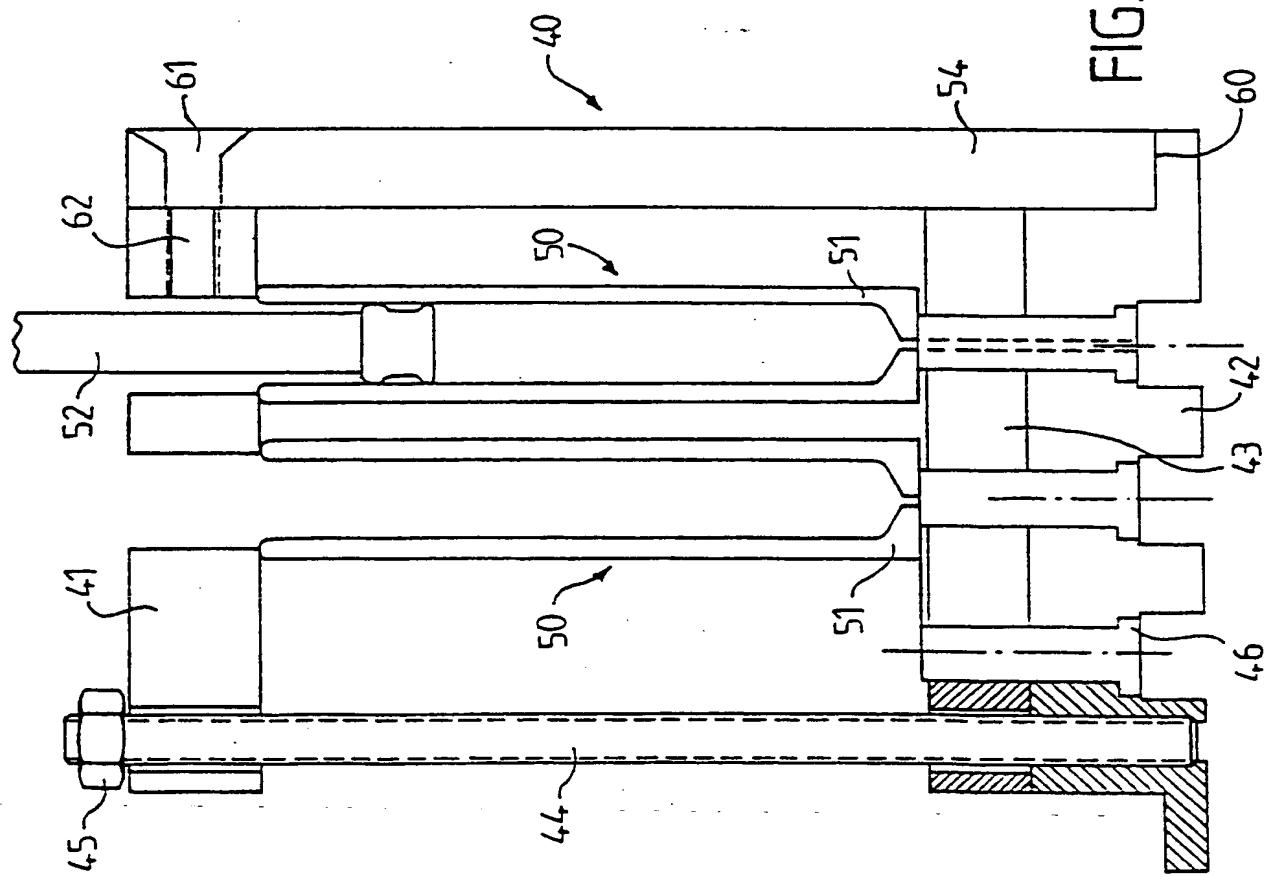


FIG. 3



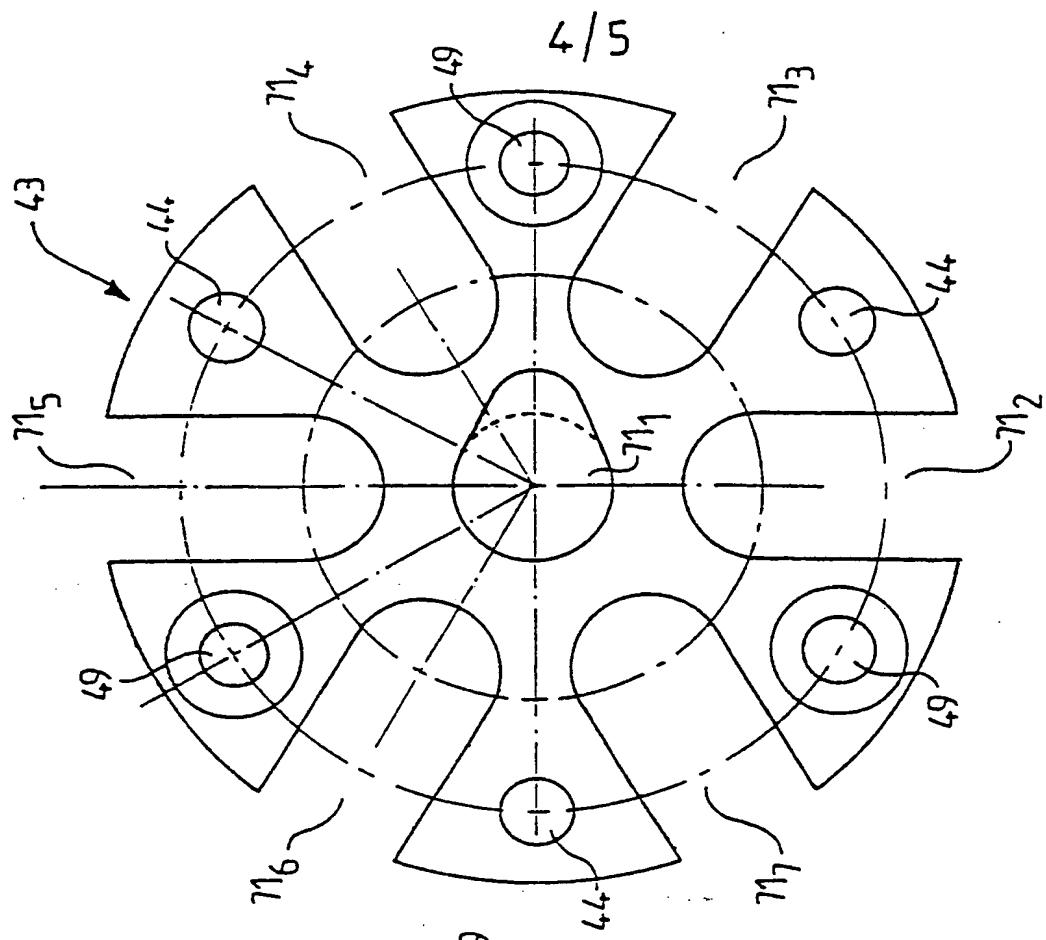


FIG. 7

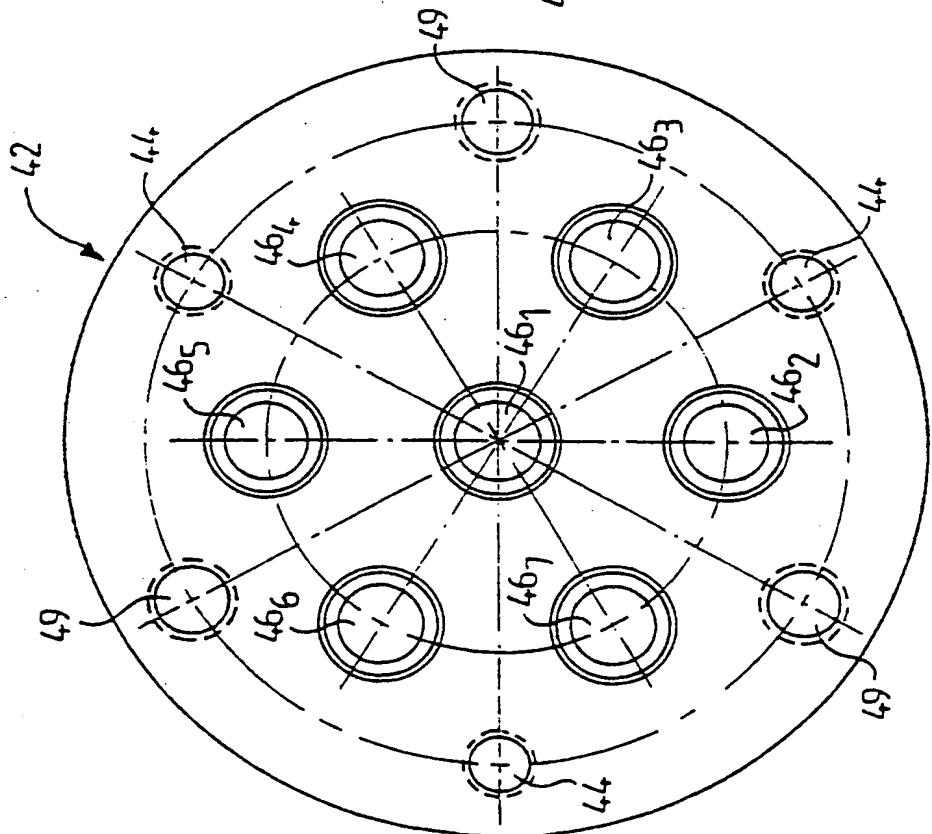


FIG. 6

5/5

FIG. 10

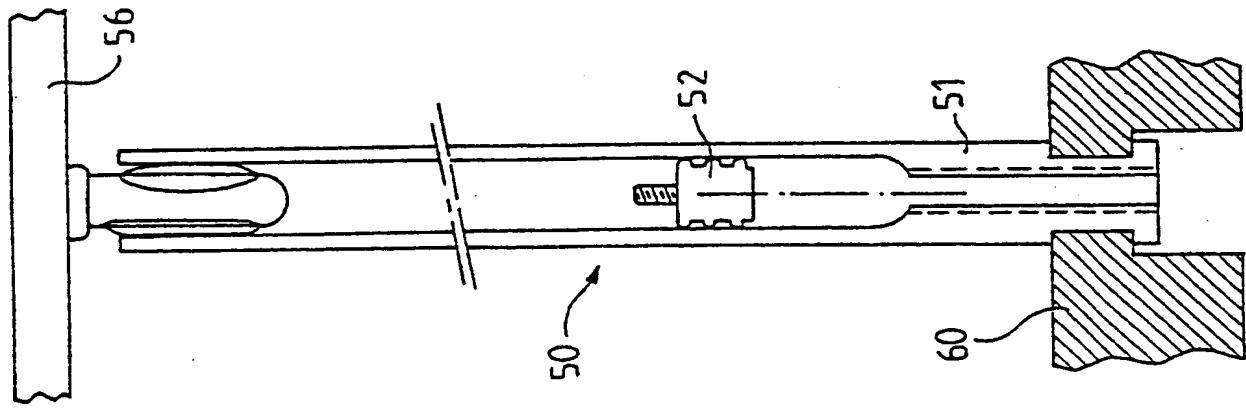
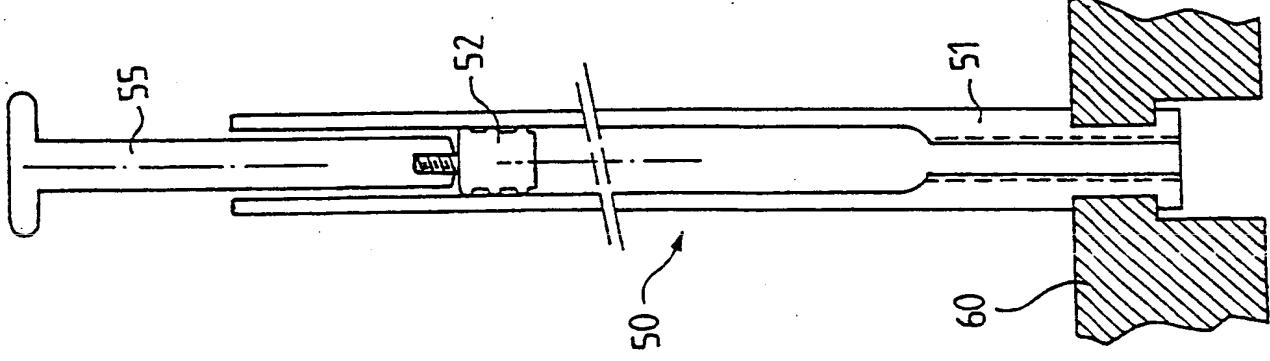


FIG. 9



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 94/00330

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 5 A61N1/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 A61N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 378 132 (TOMAS JUSTRIBO) 18 July 1990 see column 3, line 23 - line 44; figures 1-3 ---	1,3,9, 11,13
A	GB,A,1 653 819 (NORTHCOTT,WARFORD) 27 December 1927 see page 2, line 39 - page 3, line 4; figures 1-7 ---	1,3,9,11
A	DE,A,863 111 (HALLEGER) 15 January 1953 ---	-/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  26 May 1994	Date of mailing of the international search report  22. 06. 94
--	--

Name and mailing address of the ISA  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Authorized officer  Herbelet, J.C.
---	--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/FR 94/00330

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	COMPTE RENDU ACADEMIE DES SCIENCES, vol.313, no.111, 27 November 1991, PARIS pages 613 - 618 MIR ET AUTRES 'l'électrochimiotherapie, un nouveau traitement antitumoral : premier essai clinique' cited in the application -----	1,7,8

1

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

PCT/FR 94/00330

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0378132	18-07-90	NONE	
GB-A-1653819		NONE	
DE-A-863111		NONE	

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR 94/00330

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 5 A61N1/30

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 5 A61N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications vistes
A	EP,A,0 378 132 (TOMAS JUSTRIBO) 18 Juillet 1990 voir colonne 3, ligne 23 - ligne 44; figures 1-3 ---	1,3,9, 11,13
A	GB,A,1 653 819 (NORTHCOTT,WARFORD) 27 Décembre 1927 voir page 2, ligne 39 - page 3, ligne 4; figures 1-7 ---	1,3,9,11
A	DE,A,863 111 (HALLEGER) 15 Janvier 1953 --- -/-	



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

1

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  
26 Mai 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

22. 05. 94

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Herbelet, J.C.

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR 94/00330

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications vistes
A	<p>COMPTE RENDU ACADEMIE DES SCIENCES, vol.313, no.111, 27 Novembre 1991, PARIS pages 613 - 618</p> <p>MIR ET AUTRES 'l'électrochimiothérapie, un nouveau traitement antitumoral : premier essai clinique' cité dans la demande</p> <p>-----</p>	1,7,8

1

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

**PCT/FR 94/00330**

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0378132	18-07-90	AUCUN	
GB-A-1653819		AUCUN	
DE-A-863111		AUCUN	